Aus der Medizinischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Remscheid
Direktor: Professor Dr. med. J. Hamm

Die Behandlung verschiedener Herzrhythmusstörungen mit einem Beta-Rezeptorenblocker (LB 46)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der Gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ute Taube, geb. Schwörer

aus Breitscheid

1972

Marburg 1971

Aus der Medizinischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Remscheid
Direktor: Professor Dr. med. J. Hamm

Die Behandlung verschiedener Herzrhythmusstörungen mit einem Beta-Rezeptorenblocker (LB 46)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der Gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ute Taube, geb. Schwörer

aus Breitscheid

Marburg 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 22. Februar 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Professor Dr. med. H. Oepen
Referent: Professor Dr. med. J. Hamm
Correferent: Professor Dr. med. H.W. Kunz

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
(A) Einleitung und Fragestellung	1
(B) Methodik	3
1) Untersuchungsgruppen	3
2) Versuchsablauf	4
3) Perorale Behandlung	4
(C) Ergebnisse	5
1) Sinustachycardie	5
2) Paroxysmale Tachycardie	9
3) Vorhofflimmern	11
4) Vorhofflattern	17
5) Extrasystolie	18
6) Parasystolie	2o
7) Perorale Behandlung	21
(D) Diskussion der Ergebnisse	28
(E) Zusammenfassung	36
(F) Literaturverzeichnis	39

(A) Einleitung und Fragestellung

Die unterschiedlichen Reaktionen des Organismus auf adrenerge Substanzen fanden in der Alpha- und Beta-Rezeptorentheorie von Ahlquist (1) eine Erklärung. Danach ließ sich die nach Sympathikusreiz auftretende gesteigerte Herzaktivität als reine Beta-Rezeptorenstimulation erklären.
Durch den Nachweis spezifischer beta-adrenolytischer Substanzen ergaben sich neue Möglichkeiten in der Herztherapie.

Da bei Erregungsabläufen im Herzen neben dem neurovegetativen Faktor noch andere Faktoren beteiligt sind (1o,21, 25),den Herzarrhythmien somit neben der Sympathikohypertonie auch andere Ursachen zugrunde liegen können,ist es nicht verwunderlich,daß die bisher entwickelten Substanzen mit Beta-Rezeptoren blockierenden Fähigkeiten bei der Behandlung von Herzarrhythmien häufig nicht den gewünschten Erfolg brachten.
Auf Grund der Kenntnis der vielseitigen ineinandergreifenden Störmöglichkeiten bei der Herzaktion und der Schwierigkeit,die eigentliche Ursache der Entgleisung diagnostisch zu sichern,erscheint es wohl unmöglich,eine Substanz zu entwickeln,die alle Herzrhythmusstörungen mit Sicherheit beseitigt.

Seit der Entdeckung des ersten spezifischen Beta-Rezeptorenblockers,Dichlorisoproterenol,gelang noch mehrmals der Nachweis ähnlicher Substanzen mit verbesserter Hemmwirkung.

Bei einer neuen,selektiv die Beta-Rezeptoren blockierenden Substanz (Versuchsbezeichnung LB 46 der Sandoz AG Basel,Handelsname Visken$^{(R)}$) handelt es sich um ein Indol,dessen Seitenkette mit der des schon bekannten Propranolol übereinstimmt.

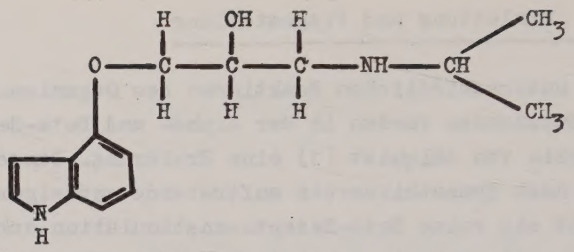

Abb 1: Chemische Strukturformel von LB 46

Nach dem vorliegenden Bericht über Tierversuche mit LB 46 wird dem Präparat eine hohe adrenolytische Wirksamkeit (ca 2o mal höher als Propranolol) und eine günstige Relation zwischen adrenolytischem und negativ-inotropem Dosenbereich (ca 1oo mal günstiger als Propranolol) zugesprochen. Die den Beta-Rezeptorenblockern eigene bronchospastische Nebenwirkung ließ sich im Tierversuch erst in höheren als für die Isoproterenolhemmung erforderlichen Dosen nachweisen.

Daraus ergab sich für uns die Frage nach den klinischen Behandlungsmöglichkeiten verschiedener Herzrhythmusstörungen mit diesem Präparat und nach der für den maximalen Erfolg erforderlichen minimalen Dosis.

(B) Methodik

Während unserer 1969 / 7o durchgeführten Untersuchungen behandelten wir insgesamt 58 weibliche und männliche Patienten im Alter von 15 bis 81 Jahren mit verschiedenen tachycarden Rhythmusstörungen.
18 Sinustachycardien (Alter 2o - 8o Jahre), davon drei mit Hyperthyreose, 9 paroxysmale Tachycardien (Alter 15 - 67 Jahre), 21 Fälle von Vorhofflimmern mit hoher Kammerfrequenz (Alter 54 - 81 Jahre), 2 Fälle von Vorhofflattern (Alter 66 und 72 Jahre), 6 ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolien (Alter 28 - 68 Jahre) und 2 Parasystolien nach Schrittmacherimplantation (Alter 6o und 72 Jahre).

Tabelle 1. Übersicht über die verschiedenen Herzrhythmusstörungen und die intravenös verabreichten Dosen von LB 46 bei 58 Patienten.

	o,4mg	o,6mg	1 mg	2 mg	Gesamt
Sinustachycardie	n=4	n=4	n=3	n=7	n=18
Paroxysmale Tachycardie	-	n=2	-	n=7	n=9
Vorhofflimmern	n=4	n=1	n=5	n=11	n=21
Vorhofflattern	-	-	-	n=2	n=2
Ventr. und supraventr. Extrasystolen	n=3	-	n=2	n=1	n=6
Parasystolie	-	-	n=1	n=1	n=2
Gesamt	n=11	n=7	n=11	n=29	n=58

Bei vorliegender oder drohender Herzinsuffizienz wurde eine gleichzeitige Behandlung mit Herzglykosiden durchgeführt.
In allen Fällen wurde LB 46 als intravenöse Injektion verabreicht in den verschiedenen Einzeldosen o,4 mg, o,6 mg, 1 mg und 2 mg. Die Injektionsgeschwindigkeit betrug o,2 mg (= 1 ml) pro Minute.
Während der Injektion und bis 3o Minuten nach Injektionsbeginn wurde fortlaufende EKG-Kontrolle durchgeführt und die Kammerfrequenz anschließend im EKG ausgezählt. Blutdruckmessungen wurden vor und sofort nach der LB 46-Injektion sowie 15 min und 3o min nach Injektionsbeginn notiert.

16 der oben genannten Patienten wurden nach der intravenösen Injektion von LB 46 mehrere Tage lang mit Tabletten weiterbehandelt, wobei die Tagesdosis den Veränderungen in mehrmals durchgeführten EKG-Kontrollen angepaßt wurde. Sie bewegte sich zwischen 1o mg und 5o mg pro Tag und betrug in der Mehrzahl der Fälle 25 mg pro Tag.
Auf Einnahme der Tabletten in gleichmäßigen Zeitabständen wurde geachtet.

Tabelle 2. Übersicht über die mit LB 46-Tabletten per os behandelten Rhythmusstörungen.

Sinustachycardie	n = 4
Paroxysm. Tachycardie	n = 1
Vorhofflimmern	n = 7
Vorhofflattern	n = 2
Parasystolie	n = 2
Gesamt	n = 16

(C) Ergebnisse

1) Sinustachycardie

Von 18 Patienten mit Sinustachycardie wurden 4 mit o,4 mg, 4 mit o,6 mg, 3 mit 1 mg und 7 mit 2 mg LB 46 intravenös behandelt.
In allen Fällen, auch bei 3 Patienten mit Hyperthyreose wurde eine deutliche Frequenzsenkung erzielt.

Tabelle 3. Herzfrequenz vor der Injektion von LB 46 mit der entsprechenden Frequenzdifferenz 3o min nach der Injektion bei 18 Patienten mit Sinustachycardie.

Fall	Diagnose	vor	3o min	Dosis
1.w 2o J.	Asthma bronch.	11o	-18	o,4 mg
2.m 38 J.	Ulcus duod., asympt. Diabetes mell.	1oo	-18	"
3.m 48 J.	Diabetes mell. Bronchospastik	1oo	-2o	"
4.w 6o J.	Asthma bronch.	98	-2o	"
	Mittelwert (n=4)	1o2	-19	
5.m 49 J.	Ulcus duodeni	132	-34	o,6 mg
6.m 73 J.	Herzinsuffizienz	168	-48	"
7.w 36 J.	Hyperthyreose	1o8	-12	"
8.w 46 J.	Hyperthyreose	11o	-3o	"
	Mittelwert (n=4)	13o	-31	
9.m 6o J.	Asthma bronch. Hypertonie, Coronarskler.	9o	-28	1 mg
1o.w 66 J.	Angina pectoris	1o6	-28	"
11.w 66 J.	Diabetes mell., Hypertonie, Angina pect.	92	-1o	"
	Mittelwert (n=3)	96	-22	

Fortsetzung von Tabelle 3.

Fall	Diagnose	vor	3o min	Dosis
12.w 29 J.	Anämie, chron. Pyelonephritis	156	-48	2 mg
13.m 68 J.	Herzinsuffizienz Bronchopneumonie	146	-1o	"
14.w 7o J.	Bronchopneumonie Parkinson	14o	-44	"
15.w 71 J.	dekompens. Leberci.	88	-18	"
16.w 75 J.	Asthma bronch. Bronchopneumonie	135	-47	"
17.w 8o J.	Angina pectoris	1oo	-22	"
18.w 46 J.	Hyperthyreose	118	-12	"
	Mittelwert (n=7)	126	-29	
	Gesamt-Mittelwert (n = 18)	117	-26	

Bei der statistischen Auswertung mit dem Differenzverfahren und t-Test konnte eine hochsignifikante Herzfrequenzsenkung nach der Injektion von LB 46 errechnet werden. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Signifikanzrechnung nach den jeweiligen Injektionsdosen aufgeführt.

Tabelle 4. Signifikanz der Herzfrequenzsenkung bei Patienten mit Sinustachycardie sofort nach der Injektion von LB 46 unter Berücksichtigung der verabreichten Dosis und insgesamt 3o min nach der Injektion sowie Signifikanz der systolischen Blutdruckabweichung vom Ausgangswert 3o min nach der Injektion. Die Zwischenwerte (nach o,4mg, nach o,6mg, nach 1 mg) der mit höherer Dosis behandelten Fälle wurden in den entsprechenden Dosis-Gruppen bei der Signifikanzberechnung berücksichtigt, so daß in der Tabelle n nach 3o min nicht der Summe von n in den Dosis-Gruppen entspricht.

Gruppe	n	M_1	M_2	SM	t	p
o,4 mg	12	116,5	1o4,3	5,5	2,2	< o,o5
o,6 mg	1o	"	1o2,7	5,3	2,6	< o,o5
1 mg	9	"	93,8	5,6	4,1	< o,oo5
2 mg	7	"	97	2,7	7,3	< o,oo1
Gesamt 3o min	18	"	9o,5	4,3	6	< o,oo1
RR syst 3o min	14	148,5	137,2	7,7	1,5	< o,2 nicht signifikant

Die Beeinflussung des Blutdrucks durch LB 46 war gering. 3o min nach der Injektion fanden wir 2 mal eine leichte Steigerung des sytolischen Blutdrucks,3 mal einen unveränderten systolischen Wert und 13 mal eine leichte Blutdrucksenkung.Nach statistischer Auswertung war die gefundene Blutdruckänderung nicht signifikant.
Die Blutdruckamplitude wurde im Mittel nach LB 46 verkleinert gefunden,was bei der gleichzeitig starken Herzfrequenzerniedrigung einer Abnahme des Herzzeitvolumens entspricht. (siehe Tabelle 5)

Tabelle 5. Abweichung des systolischen Blutdrucks vom Ausgangswert und prozentuale Differenz des systolischen Blutdrucks sowie Änderung der Blutdruckamplitude.

Dosis	Diff. syst. mm Hg	Diff. syst. %	Diff. Amplitude mm Hg
o,4 mg (n=4)	-15	- 8,5	- 5
	-2o	-14,3	-2o
	-2o	-13,3	-2o
	-1o	- 7,1	-1o
Mittelwert	-16,2	- 5,8	-13,7
o,6 mg (n=1)	+2o	+18,1	+1o

Fortsetzung von Tabelle 5.

Dosis	Diff. syst. mm Hg	Diff. syst. %	Diff. Amplitude mm Hg
1 mg (n=3)	-4o -3o ± 0	-19 -2o,7 ± 0	-25 -25 ±0
Mittelwert	-23,3	-13,2	-16,6
2 mg (n=3)	- 5 -3o ± 0	- 3,2 -17,1 ± 0	- 5 -3o +15
Mittelwert	-11,7	- 6,7	- 6,6
Gesamt - mittelwert (n=11)	-13,6	- 7,7	-1o,4

Zur Frage der erforderlichen therapeutischen Minimaldosis war festzustellen, daß bei weiterer Dosiserhöhung von 1 mg auf 2 mg keine wesentliche Verstärkung der Frequenzsenkung eintrat. (siehe Abb. 2)
Die Differenz der Mittelwerte nach 1 mg und der nach 2 mg war nicht signifikant.

Bemerkenswert war, daß mehrere Patienten dieser Gruppe eine angenehme Ausgeglichenheit und Ruhe empfanden. Besonders erstaunlich waren diese Angaben von einer Patientin mit Asthma bronchiale und gleichzeitiger Bronchopneumonie, die außerdem geringere Atembeschwerden zu verspüren glaubte.
In 3 Fällen wurde über Mißempfindungen wie Kopfschmerzen, Schweißausbruch und Schwächegefühl geklagt, obgleich nach der Injektion von LB 46 keine besonders starke Blutdruck- und Pulsdepression eingetreten war.
Die 4 Patienten mit Asthma bronchiale und 2 Patienten mit leichter, auskultatorisch nachweisbarer Bronchospastik empfanden keine verstärkten dyspnoischen Beschwerden. Jedoch

konnte bei einem dieser Patienten physikalisch eine Zunahme des Bronchospasmus festgestellt werden.

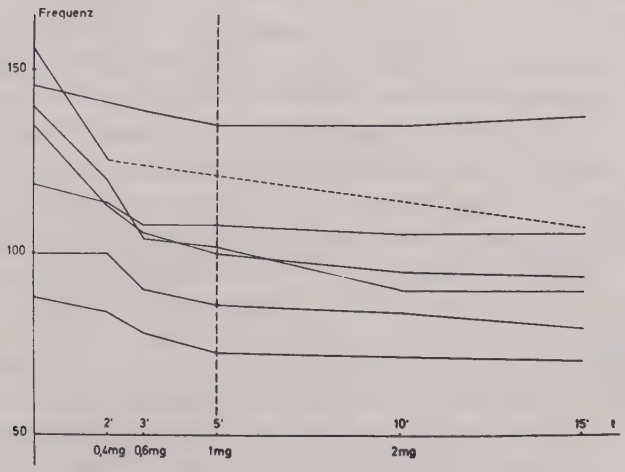

Abb. 2. Verhalten der Herzfrequenz bei 7 Patienten mit Sinustachycardie während fortlaufender Injektion von 2 mg LB 46. Die Injektionsgeschwindigkeit betrug o,2 mg pro Minute.
In dem durch unterbrochene Linien gekennzeichneten Kurvenverlauf konnten durch eine technische Störung die Zwischenwerte nicht registriert werden.

2) Supraventrikuläre paroxysmale Tachycardie

Bei 9 Patienten wurde im Anfall LB 46 intravenös injiziert. 2 Patienten erhielten o,6 mg, die übrigen 7 Patienten 2 mg LB 46. Auch wenn der Sinusrhythmus schon während der Injektion wieder eintrat, wurde die volle Dosis von 2 mg verabreicht.

Bei 3 Patienten gelang es, den Anfall zu durchbrechen. Dabei trat der Sinusrhythmus plötzlich nach vorheriger geringer Frequenzverlangsamung ein. In einem Fall wurde der Sinusrhythmus durch eine vorausgehende ventrikuläre Extrasystole eingeleitet. In allen drei Fällen war nach der Wiederherstellung des Sinusrhythmus unter der fortgesetzten Injektion von LB 46 noch eine weitere Senkung der Herzfrequenz zu beobachten.
Bei einem Patienten normalisierte sich wenige Stunden nach vergeblichem Behandlungsversuch mit LB 46 der Rhythmus spontan. In den übrigen Fällen versuchten wir, die Tachycardie durch andere antiarrhythmische Substanzen (Isoptin(R) oder Gilurytmal(R)) zu unterbrechen. Die Ergebnisse der Behandlung sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6. Herzfrequenz bei 9 paroxysmalen Tachycardien während fortlaufender intravenöser Injektion von LB 46. Die Frequenz nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus ist unterstrichen.

Fall	Dosis	vor	2 min o,4mg	3 min o,6mg	5 min 1 mg	1o min 2 mg	15 min
1.m 59 J.	o,6mg	156	-	156	-	-	156
2.m 64 J.	"	18o	-	162	-	-	-
3.m 32 J.	2 mg	228	228	222	216	21o	-
4.w 67 J.	"	192	18o	18o	18o	174	-
5.m 15 J.	"	18o	-	175	174	174	-
6.w 44 J.	"	2o5	198	186	174	174	-
7.w 44 J.	"	19o	168	168	1o2	-	94
8.m 49 J.	"	192	1o8	1o2	9o	9o	9o
9.m 67 J.	"	18o	16o	152	8o	72	74

zu 1) Sinusrhythmus später nach Novocamid(R), aber weiter Rezidive. Rezidivfrei erst unter Chinidinbehandlung.

zu 2) Nach 8 min Frequenz noch 162/min. Daraufhin nach

Gilurytmal(R) Sinusrhythmus, Frequenz 126.

zu 3) Nach 2o mg Gilurytmal(R) Sinusrhythmus, Frequ. 96.

zu 4) Nach 5 mg Isoptin(R) intravenös Sinusrhythmus, Frequenz 78.

zu 5) Vor dieser Behandlung bei ähnlichem Anfall Sinusrhythmus nach Gilurytmal(R). Jetzt 8 Stunden nach LB 46 intravenös normalisierte sich der Rhythmus spontan.

zu 6) Nach intravenöser Injektion von 5 mg Isoptin(R) war der Sinusrhythmus wieder hergestellt.

zu 7) Nach o,8 mg LB 46 setzte der normale Sinusrhythmus wieder ein.

zu 8) Nach o,2 mg LB 46 wieder normaler Sinusrhythmus.

zu 9) Nach o,8 mg LB 46 setzte normaler Sinusrhythmus ein.

3) Vorhofflimmern

Von 21 Patienten mit Vorhofflimmern erhielten 4 Patienten o,4 mg, 1 Patient o,6 mg, 5 Patienten 1 mg und 11 Patienten 2 mg LB 46 intravenös.
In 2o Fällen konnte kein Sinusrhythmus hergestellt werden. Nur in einem Fall trat während der Injektion bereits nach o,2 mg LB 46 der normale Sinusrhythmus ein. Es handelte sich in diesem Fall um eine 79-jährige Patientin, die mit einer arteriellen Embolie im linken Unterschenkel akut erkrankt war und bei einer Tachyarrhythmia absoluta mit einer Kammerfrequenz um 2oo pro Minute in eine kritische Kreislaufsituation geraten war. Schnelle Aufsättigung mit Digimerck(R) brachte keine Frequenzsenkung, und dreimalige Versuche mit Elektrodefibrillation blieben ohne Erfolg. Der während der LB 46 - Injektion eingetretene Sinusrhythmus blieb unverändert bestehen, bis die Patientin bei der inzwischen aus-

geprägten cerebralen Schädigung am darauffolgenden Tag verstarb. Diese erfolgreiche Rhythmisierung kann wegen ihres einmaligen Vorkommens in unserer Untersuchungsreihe nicht vorbehaltlos als Effekt von LB 46 angesehen werden.
In den übrigen 2o Fällen von Vorhofflimmern konnte zwar keine Kardioversion, aber stets eine Erniedrigung der Kammerfrequenz erreicht werden.
Die Signifikanz der Mittelwertsdifferenzen vor und nach LB 46 ließ sich bei der statistischen Auswertung in allen Dosis-Gruppen errechnen. (Tabelle 7)

Tabelle 7. Ergebnisse der Signifikanzrechnung von Kammerfrequenz- und Blutdruckänderung bei Patienten mit Vorhofflimmern vor und nach LB 46-Behandlung unter Berücksichtigung der verabreichten Dosis.

Gruppe	n	M_1	M_2	SM	t	p
o,4 mg	2o	113,5	95,2	6,77	2,7o	< o,o2
o,6 mg	17	"	97,4	6,95	2,32	< o,o5
1 mg	16	"	91,2	7,37	3,o2	< o,o1
2 mg	11	"	92	9,1	2,36	< o,o5
M nach 1 mg zu M nach 2 mg	11	91,2	92	9,1	o,o8	> o,2
RR syst nach 3o'	15	154	144	1o,7	o,9	> o,2

Wie schon in der Gruppe der Sinustachycardien beschrieben wurde, war auch hier bei einer Dosiserhöhung über 1 mg LB 46 keine signifikant stärkere Frequenzerniedrigung mehr zu verzeichnen. Die maximale Frequenzsenkung wurde fast vollständig bis 1 mg LB 46 erreicht, wie Abb. 3 veranschaulicht.

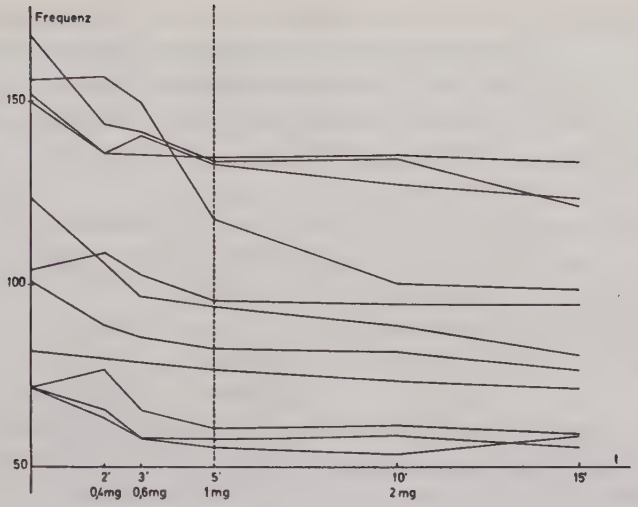

Abb.3. Veränderung der mittleren Kammerfrequenz während fortlaufender intravenöser Injektion von 2 mg LB 46 bei 11 Patienten mit Vorhofflimmern. Die Injektionsgeschwindigkeit betrug o,2 mg (= 1 ml) pro Minute.

Die Beeinflussung des Blutdrucks war unterschiedlich. Es überwog zwar eine mehr oder weniger starke Senkung der systolischen Werte, jedoch wurde in 2 Fällen 3o Minuten nach der Injektion von LB 46 eine Blutdrucksteigerung um 1o mm Hg und 2o mm Hg beobachtet. Die maximale Blutdruck - senkung betrug -35 mm Hg. In Tabelle 8 sind die unterschiedlichen Blutdruckabweichungen aufgeführt.
Insgesamt waren die 3o Minuten nach der Injektion gemessenen Änderungen des systolischen Blutdrucks nach statistischer Auswertung nicht signifikant. (siehe Tab.7)

Bemerkenswert waren die Ergebnisse von 2 Patienten, bei denen eine starke Kammerfrequenzsenkung um 6o bzw. 5oSä läge/min mit einer Senkung des systolischen Blutdrucks um

Tabelle 8. Abweichung des systolischen Blutdrucks vom Ausgangswert, prozentuale Blutdruckabweichung und Amplitudenänderung 3o Minuten nach der Injektion von LB 46 bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Dosis	Diff. syst. mm Hg	Diff. syst. %	Diff. Amplitude mm Hg
o,4 mg	± 0	± 0	+ 5
(n=4)	-1o	- 7,7	- 5
	-1o	- 8,3	± 0
	± 0	± 0	± 0
Mittelwert	- 5	- 4	± 0
o,6 mg (n=1)	- 5	- 3,1	- 5
1 mg	-15	- 9,4	- 5
(n=3)	- 5	- 3,6	+ 5
	- 5	- 3	± 0
Mittelwert	- 8,3	- 5,1	± 0
2 mg	-25	-15,6	-15
(n=7)	-3o	-21,4	-3o
	+1o	+ 3,7	+1o
	+2o	+16,6	+2o
	-1o	- 5,8	+ 5
	-3o	-18,1	-3o
	-35	-23,3	-35
Mittelwert	-14,3	- 9,1	-11,4
Gesamt-Mittelwert (n=15)	-1o	- 6,6	- 5,3

35 bzw. 3o mm Hg und einer Amplitudenverkleinerung um 35 bzw. 3o mm Hg verbunden war. Nach hämodynamischen Regeln würde man eher eine Steigerung des systolischen Blutdrucks und eine Amplitudenvergrößerung erwarten, da durch Beseitigung der Tachycardie eine bessere Ventrikelfüllung und ein größeres Schlagvolumen möglich wird. Unsere Ergebnisse bedeuten dagegen eine Abnahme von Schlagvolumen und Minutenvolumen, was auch aus den Meßergebnissen bei den meisten übrigen Patienten abzulesen war. Das würde bedeuten, daß sich nach Beta-Rezeptorenblockade mit LB 46 typische hämodynamische Charakteristika einer Herzinsuffizienz einstellen.

Es wurden ähnliche Ergebnisse nach der Behandlung mit Propranolol veröffentlicht (24), die von den Verfassern als Zeichen einer vagotonen Kreislaufregulation nach Beta-Rezeptorenblockade gedeutet wurden, wie sie beim Sportherzen trainingsbedingt auftritt. Die Verfasser stützten sich dabei auf ihre spiroergometrischen Untersuchungen, die nach Beta-Rezeptorenblockade einen wesentlich günstigeren Herzvolumenleistungsquotienten als Hinweis auf eine bessere Herzleistungsfähigkeit ergaben, was einer durch Beta-Rezeptorenblockade ausgelösten Herzinsuffizienz widerspricht. Diese Überlegungen beziehen sich aber auf das gesunde Herz, so daß man sie wohl nicht bedenkenlos auf unsere Patienten mit Vorhofflimmern übertragen darf.

Es ließ sich bei unseren Untersuchungen nicht eindeutig feststellen, ob durch Dosiserhöhung eine stärkere Blutdrucksenkung eintritt. Die stärkste mittlere Blutdrucksenkung wurde zwar in der Gruppe der mit 2 mg LB 46 behandelten Patienten gefunden, aber die beiden oben genannten Fälle mit Blutdrucksteigerung gehörten ebenfalls in diese Gruppe. (Siehe Abb. 4)

Bei 3 Patienten zeigte das EKG außer Vorhofflimmern gehäuft einfallende ventrikuläre Extrasystolen. Nach der Behandlung mit LB 46 konnten wir einmal eine geringfügige Abnahme, einmal fast unveränderte Anzahl und einmal leichte Vermehrung der Extrasystolen beobachten.

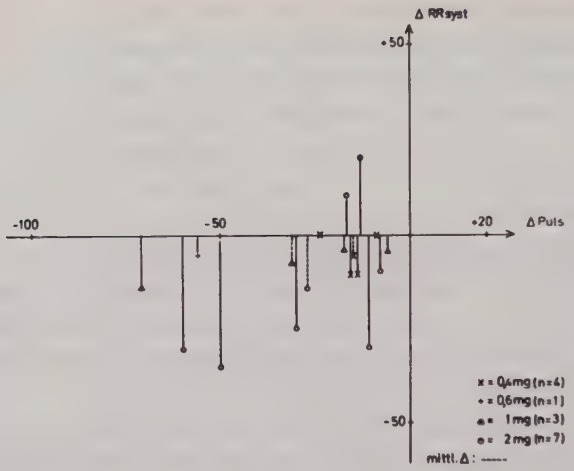

Abb.4. Systolische Blutdruckdifferenzen und Differenzen der Herzfrequenz unter Berücksichtigung der verabreichten Dosis. (Meßwerte 3o min nach der Injektion von LB 46) Die Beeinflussung der Herzfrequenz und des Blutdrucks durch LB 46 erscheint ganz unkorreliert. Auch eine Dosisabhängigkeit der Differenzen ist nicht zu erkennen.

4 Patienten klagten über subjektive Mißempfindungen während des Untersuchungsablaufs : der erste Patient über starkes Müdigkeitsgefühl, der zweite Patient über Trockenheit im Mund, der dritte Patient über leichte Übelkeit und der vierte Patient über leichten Schweißausbruch, der auch objektiv beobachtet werden konnte.
Dyspnoische Beschwerden traten nicht auf, auch nicht in einem Fall von spastischer Bronchitis.

4) Vorhofflattern

2 Patienten mit Vorhofflattern wurden mit 2 mg LB 46 intravenös behandelt.
Im ersten Fall (A) lag eine Tachyarrhythmie bei einem Wechsel zwischen einer 2:1- und 3:1-Überleitung vor.
Im anderen Fall (B) bestand eine rhythmische Tachycardie von 13o pro Minute bei einer regelmäßigen 2:1-Überleitung.
Nach der Injektion von LB 46 wurde in beiden Fällen eine stabile 4:1-Blockierung der Erregungsüberleitung vom Vorhof und damit eine günstige Kammerfrequenzsenkung erreicht. Die Frequenz der Vorhofkontraktionen wurde nicht sicher beeinflußt.
Abb.5 und Abb.6 zeigen die plötzlich einsetzende Überleitungsblockierung im Fall B.

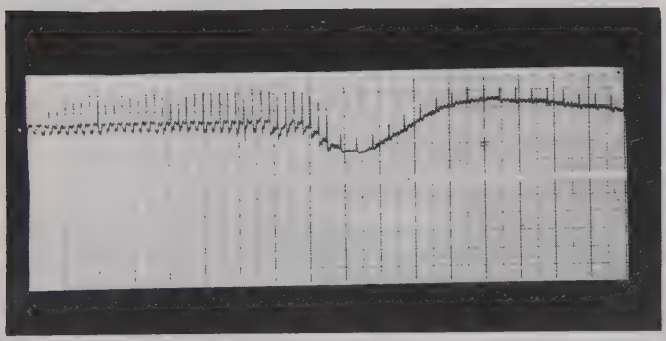

Abb.5. Vorhofflattern mit 2:1-Überleitung im Fall B. Nach o,4 mg LB 46 wurde ein plötzlicher Frequenzumsprung erreicht durch AV-Blockade zu einer 4:1-Überleitung. Die Kammerfrequenz betrug 3o Minuten nach der intravenösen Injektion von 2 mg LB 46 66 Schläge pro Minute. Es fielen vereinzelt ventrikuläre Extrasystolen ein.

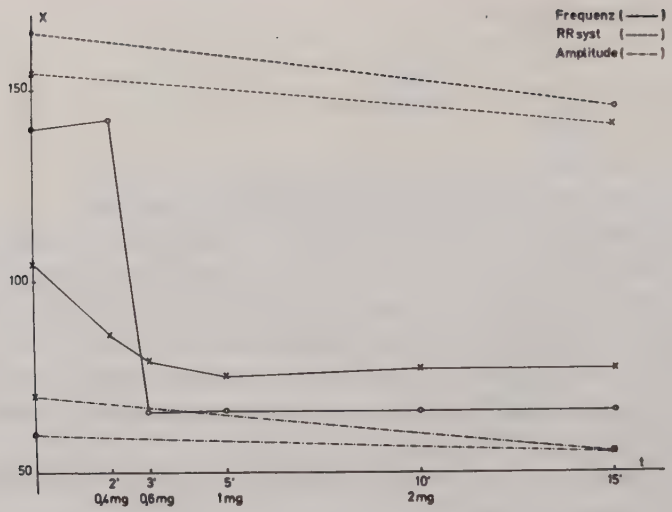

Abb.6. Kammerfrequenz(———), systolischer Blutdruck(-----) und Blutdruckamplitude(-.-.-.-) während fortlaufender intravenöser Injektion von 2 mg LB 46 bei Patient A (x) und Patient B (o) mit Vorhofflattern und einer 2:1- und 3:1-Überleitung. Nach LB 46 wurde eine AV-Blockade zu einer 4:1-Überleitung erreicht, die bei Patient B plötzlich nach o,4 mg eintrat.

5) Ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen

Die Beeinflussung der Extrasystolen durch LB 46 war unbefriedigend.

Wir behandelten 5 Patienten mit ventrikulären Extrasystolen und einen Patienten mit supraventrikulären Extrasystolen. Im letzteren Fall blieb die Anzahl der Extrasystolen nahezu unverändert. Bei den 5 Patienten mit ventrikulären Extrasystolen fanden wir zweimal keine Veränderung der Anzahl, einmal wurde eine Zunahme festgestellt, und im vierten Fall verdoppelte sich sogar die Anzahl der Extrasystolen.

Die Zunahme der Extrasystolen im dritten Fall war zu erklären durch das Auftreten einer 3:1-Extrasystolie, die nach Beendigung der Injektion von 2 mg LB 46 nur von einzelnen kurzen Phasen extrasystolenfreier Herzaktionen abgelöst wurde.
Die Verdopplung der Extrasystolen im vierten Fall entstand durch einen Bigeminus, der nur ab und zu von einer 2:1-Extrasystolie unterbrochen wurde. (Abb.7)

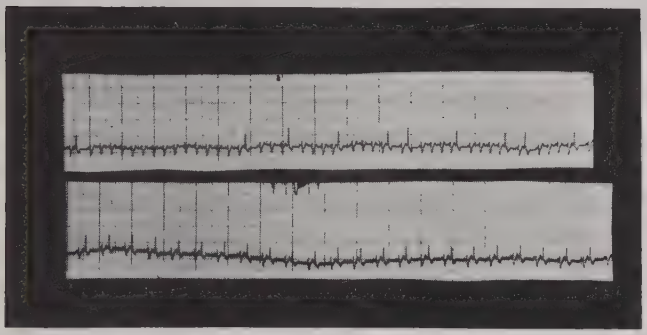

Abb.7. Der obere EKG-Streifen zeigt unregelmäßig einfallende ventrikuläre Extrasystolen vor der Behandlung mit LB 46.
Der untere EKG-Streifen wurde nach der intravenösen Behandlung mit o,4 mg LB 46 geschrieben und zeigt einen Bigeminus.

Im fünften Fall zeigte sich ein gewisser Effekt von LB 46 in der Änderung des Reizbildungsortes der Extrasystolen vom ventrikulären zum überwiegend supraventrikulären Ursprung bei gleichzeitiger Verminderung der Anzahl von Extrasystolen. (Abb.8)

Insgesamt war bei der statistischen Auswertung keine signifikante Änderung der Anzahl von Extrasystolen zu errechnen.

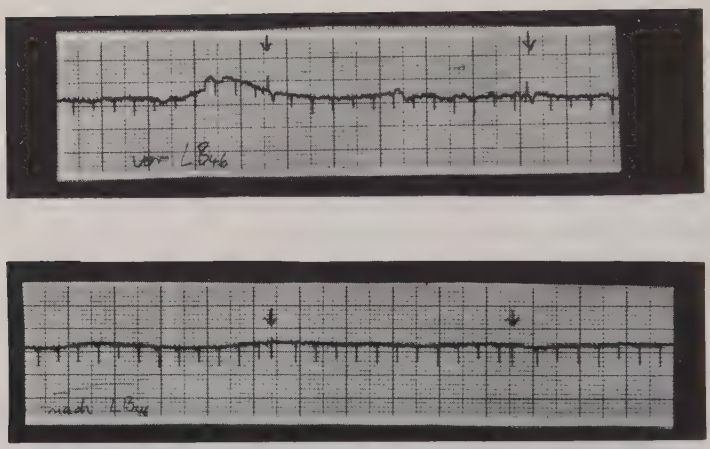

Abb.8. Der obere EKG-Streifen zeigt ventrikuläre Extrasystolen vor der Behandlung. Die nach LB 46 aufgetretenen supraventrikulären Extrasystolen mit kompensatorischer Pause sind im unteren EKG-Streifen durch Pfeile markiert.

6) Parasystolie

2 Patienten im Alter von 6o und 72 Jahren, bei denen wegen wiederholt aufgetretener Adams-Stokes-Anfälle ein Continuous-Schrittmacher implantiert worden war, wurden wegen einer hämodynamisch ungünstigen tachycarden Parasystolie mit 1 mg bzw. 2 mg LB 46 intravenös behandelt.
Nach der Injektion fiel durch Angleichung der Eigenfrequenz an die Schrittmacherfrequenz die vom Sinusknoten übergeleitete Erregung meistens in die Refraktärphase der vorausgegangenen, vom Schrittmacher ausgelösten Kammerkontraktion und konnte dadurch nicht effektiv werden. So gelang es, die gehäuften, von zwei verschiedenen Reizbildungszentren ausge-

lösten Kammerkontraktionen zu vermindern und eine fast ausschließliche Effektivität des Schrittmachers zu sichern.
Bei einem Patienten bestand vor der Applikation von 2 mg LB 46 ein verlängertes AV-Intervall im Sinne einer Blockierung I.Grades.Eine Verstärkung des AV-Blocks mit noch stärker verlängertem AV-Intervall oder zeitweilig ganz fehlender Überleitung konnten wir nach der Injektion nicht feststellen.
Beide Patienten wurden mit LB 46-Tabletten weiterbehandelt.
Diese Ergebnisse werden im nachfolgenden Kapitel mitgeteilt.

7) Perorale Behandlung mit LB 46

Insgesamt 16 Patienten wurden nach der intravenösen Verabreichung von LB 46 mit Tabletten weiterbehandelt und dabei durch wiederholte EKG-Kontrollen beobachtet.
Folgende Rhythmusstörungen waren vertreten : 4 Sinustachycardien,eine paroxysmale Tachycardie,7Patienten mit Vorhofflimmern,2 Patienten mit Vorhofflattern und 2 Patienten mit Parasystolie.
Die wichtigsten Ergebnisse einiger besonderer Fälle wollen wir anschließend einzeln aufführen,um die oft interessanten Reaktionen auf die jeweilige Behandlungsdosis zu demonstrieren.

Bei dem ersten Fall,den wir hier ausführlicher besprechen wollen,handelt es sich um eine 6o-jährige Patientin,der wegen wiederholter Adams-Stokes-Anfälle ein Continuous-Schrittmacher implantiert worden war.Da die Sinusknotenfrequenz von der Schrittmacherfrequenz stark abwich,bestand eine Parasystolie mit häufigem Rhythmenwechsel.
Nach der intravenösen Injektion von 1 mg LB 46,bei der eine Angleichung der Eigenfrequenz an die Schrittmacherfrequenz erreicht wurde und dadurch die Parasystolie weitgehend unterdrückt werden konnte,wurde nach fünftägiger Pause die

perorale Behandlung eingeleitet.
Wir begannen mit 1o mg LB 46 (= 2 Tbl. à 5 mg) als Einzeldosis und erhöhten in vierstündigen Abständen nach jeweils durchgeführten EKG-Kontrollen um weitere 1o mg.
Wegen der interessanten, dosisabhängigen Veränderungen im EKG stellen wir die einzelnen Ergebnisse dieses Falles in Tabelle 9 zusammen.
Es ist noch zu bemerken, daß die Patientin bei der intravenösen Verabreichung von LB 46 nicht digitalisiert war, wogegen wir während der LB 46-Dauerbehandlung Digimerck(R) verabreichten.

Tabelle 9. EKG-Veränderungen bei einer Patientin mit Schrittmacher-Parasystolie während LB 46-Dauerbehandlung mit Tabletten.

Datum	Dosis	P/min	QRS/min	EKG-Befund
29.1o.	vor	83	88	Parasystolie mit häufigem Rhythmenwechsel
"	1o mg	78	82	"
"	2o mg	8o	84	"
"	3o mg	85	94	"
1 Std. später	"	82	72	Keine Überleitung nachweisbar. Langes P-Schrittmacher-Intervall. AV-Block (totaler?)
1/2 Std. später	"	81	76	Partieller AV-Block. Vereinzelte Überleitungen. Langes P-Schrittmacher-Intervall.

Als Tagesdosis waren am 29.1o. 5o mg vorgesehen. Nach Auftreten des AV-Blocks wurde die Dosis an diesem Tag jedoch nicht über 3o mg erhöht, daß bis zur Einnahme weiterer Tabletten ein Intervall von ca. 14 Stunden entstand.
Während wir im ersten Teil der Tabelle 9 jede Dosissteigerung im Laufe eines Tages vermerkten, wird im nachfolgenden Teil der Tabelle nur noch die Gesamt-Tagesdosis genannt.

Fortsetzung von Tabelle 9.

Datum	Dosis	P/min	QRS/min	EKG-Befund
3o.1o	3o mg	86	71	Morgens partieller AV-Block, seltene Überleitungen. Bei allen weiteren Kontrollen an diesem Tag AV-Block(tot?) ohne nachweisbare Überlei - tung.
31.1o.	2o mg	84	71	AV-Block (tot.?),keine Überleitung.
1. 11.	15 mg	84	71	"
2. 11.	15 mg	9o	71	"
3. 11.	1o mg	88	8o	Parasystolie,mehrere Überleitungen.P-Q normal.
4. 11.	2o mg	88	88	"
5. 11.	2o mg	88	88	"
6. 11.	25 mg	84	9o	"
7. 11	"	88	75	Partieller Block,einzelne Überleitungen,P-Q normal, z.T.langes P-Schrittmacher-Intervall.
8. 11.	"	88	72	"
9. 11.	"	88	76	"
1o.11.	"	-	-	Patientin für einen Tag beurlaubt.
11.11.	"	88	71	Partieller Block,seltene Überleitungen.
12.11.	"	86	71	"
13.11.	"	86	71	AV-Block(tot.?),keine Überleitung,langes P-Schritt - macher-Intervall(bis o,4 sec)
14.11.	"	85	77	Parasystolie,zahlreiche Überleitungen vom Vorhof, P-Q normal.

Die Patientin wurde entlassen und kam noch zu vereinzelten ambulanten Kontrolluntersuchungen.

22.11.	seit 15.11. 25 mg tägl.	86	84	Parasystolie mit häufigem Rhythmenwechsel.
29.11.	seit 23.11. 35 mg täglich	88	92	"

Ab 3o.11. wurde die Patientin mit Dociton(R) weiterbehandelt und noch zu zwei EKG-Kontrollen am 2.12. und am 6.12. einbestellt. Dabei konnten wir feststellen, daß im Gegensatz zur peroralen Behandlung mit LB 46 durch Dociton(R) (16o mg per os als Tagesdosis) die Sinusknotenfrequenz auf 72/min reduziert worden war. Am 2.12. lag noch eine Parasystolie mit langsamem Rhythmenwechsel vor. Es wurden 72 Kammerkontraktionen pro Minute registriert. P-Q und P-Schrittmacher-Intervall waren normal. Am 6.12. war jedoch, wie auch zeitweilig unter der LB 46-Behandlung, eine AV-Blockierung zu erkennen mit einem P-Schrittmacher-Intervall bis o,4 sec. Es kam zu keiner Erregungsüberleitung vom Vorhof.

Wie die in Tabelle 9 aufgezählten Daten zeigen, blieb bei niedriger Dosierung von LB 46 die Parasystolie bestehen. Ab 25 mg setzte eine partielle AV-Blockierung ein mit nur noch vereinzelten Erregungsüberleitungen. Bei 3o mg LB 46 war keine AV-Überleitung mehr nachzuweisen. Wurde die Dosis wieder reduziert, kam es erneut zur Parasystolie mit wiederhergestellter AV-Überleitung. (Abb. 9)

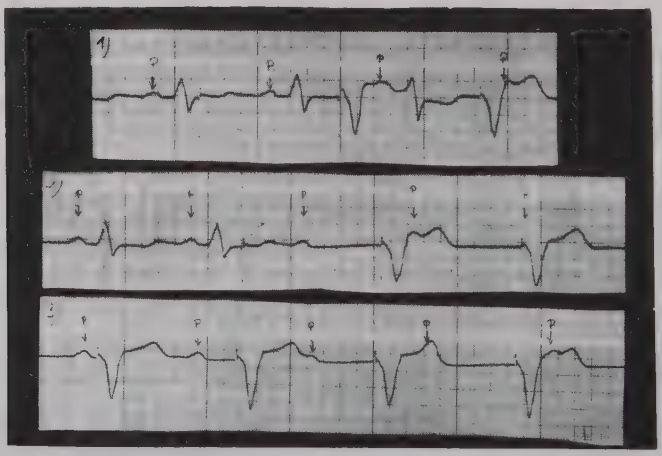

Abb. 9. EKG einer Patientin mit Schrittmacher-Parasystolie während der Behandlung mit LB 46 per os.
EKG-Streifen der Reihe nach von oben nach unten:
1. Parasystolie bei normaler AV-Überleitung.
2. Parasystolie bei partiellem AV-Block.
3. Keine AV-Überleitung. Totaler AV-Block?

Es war häufig nach dem EKG nicht sicher zu entscheiden, ob ein partieller oder ein totaler AV-Block vorlag, da der nächste Schrittmacher-Impuls stets vor der nächsten Vorhofkontraktion einfiel, und wir daher niemals zwei P-Wellen hintereinander ohne zwischengeschaltete Kammerkontraktion festhalten konnten. Es ist anzunehmen, daß es sich in den EKG-Streifen ohne Nachweis einer vom Vorhof übergeleiteten Kammeraktivierung um einen totalen AV-Block handelte, nachdem in anderen EKG-Streifen bei ebenfalls erheblich verlängertem Intervall zwischen P und dem nachfolgenden Schrittmacher-Impuls dennoch zeitweilige Überleitungen vom Sinusknoten zustande kamen, demnach nur ein AV-Block II. Grades vorlag.
Die Frequenz der Vorhofkontraktionen, d.h. die Erregungsbildung im Sinusknoten, wurde im Gegensatz zur intravenösen Behandlung mit LB 46 hier praktisch nicht beeinflußt. Erst Dociton(R) per os führte zu einer Eigenfrequenzsenkung, gleichzeitig aber auch zu einer Überleitungsblockierung.
Die Ergebnisse der ambulanten Kontrolluntersuchungen sind nicht ganz vorbehaltlos zu verwerten, da wir nicht sicher sein konnten, ob die etwas nachlässige Patientin die angegebene Dosis ordnungsgemäß zu Hause eingenommen hat.

Der zweite Patient mit Schrittmacher-Parasystolie erhielt eine Woche lang LB 46 per os in einer Dosis von 17 mg am ersten Tag und 2o mg vom zweiten bis sechsten Tag.
Bei diesem Patienten bestand schon vor der Behandlung mit LB 46 ein AV-Block I. Grades, der durch die Behandlung jedoch nicht nachweislich verstärkt wurde.
Die Schrittmacher-Parasystolie konnte weitgehend unterdrückt werden durch Angleichung der Sinusknotenfrequenz an die Schrittmacherfrequenz, daß über lange Phasen die Erregung vom Sinusknoten in die Refraktärzeit der vorangegangenen, vom Schrittmacher ausgelösten Kammererregung fiel und nicht effektiv werden konnte. (Abb. 1o)

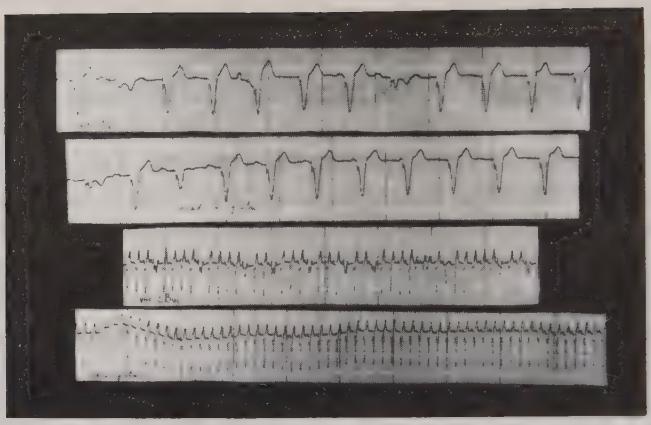

Abb. 1o. EKG eines Patienten mit Schrittmacher-Parasystolie vor und nach Behandlung mit LB 46.
Sowohl bei der intravenösen als auch bei der peroralen Verabreichung von LB 46 wurde die Parasystolie weitgehend unterdrückt durch Angleichung der Sinusknotenfrequenz an die Schrittmacherfrequenz.

Die blockierende Wirkung von LB 46 auf die AV-Überleitung wurde noch bei einem weiteren Patienten offenbar, den wir wegen Sinustachycardie mit LB 46 per os behandelten. Nach der intravenösen Verabreichung von o,6 mg war eine Frequenzsenkung von 168/min auf 12o/min erreicht worden. Im Anschluß daran leiteten wir die perorale Behandlung mit 15 mg ein und erhöhten zwei Tage später auf 3o mg als Tagesdosis. Gleichzeitig wurde eine Aufsättigung mit Digimerck(R) durchgeführt.
Die Herzfrequenz sank unter dieser Behandlung nicht unter 112/min ab. Nach sechstägiger Behandlung mit 3o mg LB 46 fanden wir im EKG einen totalen AV-Block und eine Kammerfrequenz von 37/min, wobei die Kammerkomplexe rechtsschenkelblockartig deformiert waren. Stellenweise Einfall ventri-

kulärer Extrasystolen. Nach Reduzierung der LB 46-Dosis fanden wir am nächsten Tag wieder einen normalen Sinusrhythmus.
Einen Tag später verstarb der Patient an einer massiven Lungenembolie durch einen Thrombus aus dem plexus prostaticus.

Bei dem vierten Patienten bestand Vorhofflattern, das nach intravenöser Injektion von 2 mg LB 46 von einer regelmäßi-2:1-Überleitungsblockierung in eine konstante 4:1-Blockierung übergeführt werden konnte.
Wir begannen die Behandlung per os mit 3o mg als Tagesdosis und erhöhten am nächsten Tag auf 5o mg. Am ersten Behandlungstag fanden wir im EKG Wechsel von Vorhofflimmern und -flattern und vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen. Nach dreitägiger Behandlung mit 5o mg LB 46 war der EKG-Befund noch unverändert. Nach siebentägiger Behandlung mit 5o mg LB 46 täglich war im EKG ein AV-Block I. Grades bei einer Vorhoffrequenz von 56/min zu erkennen. Vorübergehend kam es zur AV-Dissoziation mit AV-Knotenrhythmus in einer Frequenz von 64/min, wobei die Kammerkomplexe zum Teil rechtsschenkelblockartig deformiert waren. Die Möglichkeit eines AV-Block mit im Wechsel von AV-Knoten und tertiären Zentren ausgelösten Kammerkontraktionen scheidet wegen der relativ hohen Frequenz der QRS-Komplexe wohl aus.
Nach reduzierter Dosis auf 25 mg LB 46 pro Tag fanden sich noch 1o Tage später im EKG die gleichen Veränderungen. Lediglich die Vorhoffrequenz war auf 64/min und die Kammerfrequenz auf 66/min angestiegen.

Eine weitere interessante Beobachtung machten wir bei der fünften Patientin mit einer früher festgestellten, zur Zeit aber symptomlosen Hyperthyreose, bei der wir LB 46 erfolgreich im Tachycardie-Anfall anwenden konnten. Bei der anschließenden Tablettenbehandlung erhielt die Patientin täglich 25 mg LB 46. Nach neuntägiger Behandlung trat im EKG

eine AV-Blockierung II. Grades auf. Außerdem kam es wiederholt zu paroxysmalem Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Paroxysmale Tachycardien waren nicht wieder aufgetreten.

Bei den übrigen 11 Patienten konnte die Herzfrequenz stets gesenkt werden. Die Frequenzsenkung war im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung mit LB 46 signifikant auf dem 2% - Niveau. ($p < 0{,}02$) Bei den 7 Patienten mit Vorhofflimmern gelang es nicht, einen normalen Sinusrhythmus herzustellen.
Klinische Zeichen für die Entstehung oder Verstärkung einer Herzinsuffizienz durch die Behandlung mit LB 46 konnten wir in keinem der Fälle finden. Auch subjektive Unverträglichkeitserscheinungen wurden bei keinem der per os behandelten Patienten festgestellt.

(D) Diskussion der Ergebnisse

Nach den bisherigen, allgemein bekannten und akzeptierten Vorstellungen über die sympathomimetischen Reaktionen des Herzens, die durch die hypothetische Alpha- und Beta-Rezeptorentheorie von Ahlquist (1) begründet wurden, lassen sich Wirkung und Indikationsgebiet der Beta-Rezeptorenblocker theoretisch leicht ableiten.
Durch kompetitive Verdrängung der Brenzkatechinamine von deren Angriffspunkten im Herzen, vermindern die Beta-Rezeptorenblokker die Kontraktilität des Myocards durch Hemmung der elektromechanischen Kopplung, hemmen die Erregungsbildung und die Reizleitung (1o, 17, 25).
Neben der spezifischen Beta-Rezeptorenblockade wird den bisher bekannten beta-adrenolytischen Substanzen eine unspezifische lokalanaesthetische Wirkung zugesprochen, die die spezifische Wirkung noch verstärkt. Diese lokalanaesthetische Wirkung soll insbesondere die AV-Überleitung verzögern (1o, 25, 32).

Im Blutgefäßsystem kommt es durch Blockade der durch Beta-Rezeptorenstimulation ausgelösten Gefäßdilatation zur Gefäßkontraktion und damit zur Erhöhung des peripheren Widerstandes. Diese Wirkung soll jedoch verhältnismäßig gering ausgeprägt sein (17,31).
Die eine Herzinsuffizienz herbeiführende negativ inotrope Wirkung der sympatholytischen Substanzen macht sich erst in höheren als für die Behandlung erforderlichen Dosen bemerkbar. Außerdem ist diese unerwünschte Störung durch gleichzeitige Verabreichung von Herzglykosiden weitgehend zu vermeiden (6,11,21,25,37).
Die günstigsten Ergebnisse der Beta-Rezeptorenblockade sind bei der Behandlung unphysiologischer Sympathikusüberreizungen zu erwarten, wie sie zum Beispiel beim hyperkinetischen Herzsyndrom vorliegen (21).
Über klinische Erfahrungen bei der Behandlung tachycarder Herzrhythmusstörungen mit den verschiedenen, bisher bekannten Beta-Rezeptorenblockern wird in zahlreichen Arbeiten berichtet. In der vorliegenden Literatur finden sich übereinstimmende Mitteilungen über die sichere pulsfrequenzsenkende Wirkung dieser Substanzen (2,5,7,23,26,3o,36,4o,47). Dagegen sind die Erfolge bei der Wiederherstellung eines Sinusrhythmus bei bestehender Arrhythmie durch Vorhofflimmern oder Vorhofflattern nicht eindeutig (2,3,5,13,23,5o). Über die Ausschaltung von Extrasystolen liegen dagegen wieder günstigere Berichte vor (2,13,27,28,3o).

Unsere Untersuchungsergebnisse mit dem neuen Beta-Rezeptorenblocker LB 46, der inzwischen unter dem Namen Visken(R) + im Handel erschienen ist, stimmen weitgehend mit den bisherigen Erfahrungen über andere beta-adrenolytische Substanzen überein.
In allen untersuchten Fällen wurde eine Herzfrequenzsenkung erreicht, die bei den Sinustachycardien und bei den Fällen mit Vorhofflimmern statistisch signifikant war.
Die in der ersten Gruppe häufig beobachteten Nebenwirkungen in Form von subjektiver Entspannung, Ausgeglichenheit oder

+ Sandoz AG, Basel

Müdigkeit erinnern daran, daß Sinustachycardien häufig auf dem Boden psychischer Spannungs- und Konfliktsituationen bei psychasthenischen Personen entstehen (6). Möglicherweise greift LB 46 hier von zwei Seiten in die Störung ein, einmal durch spezifische Beta-Rezeptorenblockade im Reizbildungs- und Reizleitungssystem des Herzens, zum anderen durch unspezifische zentralsedierende Wirkung.

Bei den paroxysmalen Tachycardien konnten wir in 9 Fällen nur dreimal die Paroxysmen unterbrechen. Da bei zwei der erfolgreich behandelten Patienten die Blockierung des Anfalls erst nach intravenöser Injektion von o,8 mg LB 46 auftrat, ist es durchaus möglich, daß eine Dosiserhöhung bei zwei der resistenten Fälle, die nur o,6 mg erhielten, auch hier noch zu einer Anfallsblockierung geführt hätte. Bei den anfänglich noch fehlenden klinischen Erfahrungen mit diesem neuen Beta-Adrenolyticum, und nachdem in Tierexperimenten eine wesentlich stärkere Beta-Rezeptorenblockade durch LB 46 als durch Propranolol beobachtet worden war, verhielten wir uns zunächst mit Dosiserhöhungen zurückhaltend.
Die im Anschluß an unsere vergeblichen Behandlungsversuche mit LB 46 erfolgreich durchgeführten Anfallsblockierungen mit anderen antiarrhythmischen Substanzen (Isoptin(R) und Gilurytmal(R)) muß nicht unbedingt ein Beweis für die schlechtere Wirkung von LB 46 und die bessere Wirkung der anderen Medikamente sein. Vielmehr muß daran gedacht werden, daß sich wahrscheinlich die Wirkungen beider kurz nacheinander injizierten Substanzen addierten, und die Summe der hemmenden Wirkungen während der Injektion der zweiten Substanz effektiv wurde. Es wäre vielleicht ebensowenig eine Anfallsblockierung durch die alleinige Wirkung der zweiten Substanz gelungen.

Bei unseren Patienten mit Vorhofflimmern war der einzige objektiv verwertbare Erfolg in der Abnahme der Kammerfrequenz zu sehen. Die einmal aufgetretene Kardioversion dürfte Zufall gewesen sein. Die Senkung der Kammerfrequenz war statistisch

signifikant auf dem 1% - Niveau ($p < 0{,}01$) und wohl in erster Linie auf eine Überleitungsblockierung zurückzuführen, da der Erregungsablauf im Vorhof unverändert geblieben war.

Das gilt auch für die Fälle mit Vorhofflattern. Hier stimmen unsere Untersuchungsergebnisse mit denen aus anderen Arbeiten gänzlich überein (3,5,23,5o). In beiden Fällen wurde eine verstärkte Überleitungsblockierung von 4:1 erreicht, ohne daß die Flatterfrequenz der Vorhöfe nachweislich beeinflußt werden konnte.
Bei einem Patienten gelang es einige Tage später unter peroraler Behandlung mit LB 46, das Vorhofflattern zu beseitigen. Darüber soll zur besseren Übersicht jedoch später ausführlicher gesprochen werden.
Bei der Sinustachycardie muß die Frequenzsenkung überwiegend durch eine direkte Beeinflussung des Schrittmachers, das heißt durch Hemmung der Erregungsbildung im Sinusknoten, entstanden sein, da wir niemals eine meßbare Verlängerung des AV-Intervalls feststellen konnten.

Die Behandlung von 5 Fällen mit ventrikulären und einem Fall mit supraventrikulären Extrasystolen bewirkte keine signifikante Abnahme der Extrasystolen. Aus der Literatur sind dagegen günstigere Ergebnisse nach der Therapie mit anderen Beta-Rezeptorenblockern bekannt geworden (2,13,27,3o).
Nur schwer erklärlich ist, wieso es nach der Injektion von LB 46 in einem Fall zu einer 3:1-Extrasystolie und in einem anderen Fall zur Extrasystolie in Form eines Bigeminus kam, wodurch die Extrasystolen viel zahlreicher wurden.
Hier kann vielleicht die unterschiedliche anatomische Verteilung der vegetativen Nervenfasern im Herzen eine Rolle spielen. Man weiß, daß sich der Einfluß des Vagus auf den Sinusknoten, die Vorhofmuskulatur, den AV-Knoten und nur basale Anteile des Hisschen Bündels beschränkt. Der sympathische Einfluß erstreckt sich dagegen auf alle Anteile des Vorhofs und außerdem auf Reizbildungs- und Reizleitungssystem und Muskulatur der Herzkammern. (1o). Unter diesen Gegebenhei-

ten ist es denkbar, daß nach Beta-Rezeptorenblockade Reizbildung und Reizleitung im Sinusknoten und im AV-Knoten durch Überwiegen des Vagus stärker gehemmt wurden als die Erregungsbildung in tertiären Zentren in den Herzkammern, bei denen lediglich die sympathischen Einflüsse ausgeschaltet wurden. Bei den verzögerten Impulsüberleitungen vom Vorhof konnte sich dann die Kammerautomatie mit einschalten. Ob hier durch über bestimmte Grenzen hinausgehende Vagotonie eine direkte Aktivierung tertiärer Reizbildungszentren in den Herzkammern möglich ist, ist uns nicht bekannt.

Die Veränderungen des systolischen Blutdrucks zeigten in allen Gruppen keine einheitliche Tendenz. Es wurden erhöhte, erniedrigte und unveränderte Blutdruckwerte nach der Behandlung mit LB 46 gefunden. Auch bei der statistischen Auswertung konnte keine signifikante Abweichung vom Ausgangswert errechnet werden. Das uneinheitliche Verhalten der Blutdruckänderungen ist durch die starke Abhängigkeit des Blutdrucks von der jeweiligen Herztätigkeit verständlich.

Zur Frage der optimalen therapeutischen Dosis konnten wir nach intravenöser Verabreichung von LB 46 feststellen, daß mit einer Dosis von 1 mg LB 46 die maximale Frequenzsenkung nahezu erreicht war. Bei weiterer Dosiserhöhung auf 2 mg war kein signifikanter Frequenzunterschied zu den Werten nach 1 mg zu ermitteln. Man darf darum annehmen, daß 1 mg LB 46 intravenös die sinnvollste therapeutische Einzeldosis ist. Zur weiteren Dosiserhöhung muß man im speziellen Einzelfall die Indikation suchen.
In vielen Schriften wird vor der Gefahr der Herzinsuffizienz nach beta-adrenolytischer Behandlung gewarnt, da man mit zunehmender Dosissteigerung auch eine stärkere Veränderung der Kreislaufparameter im Sinne einer Herzinsuffizienz beobachten konnte (11,15,24,37,46). Gleichzeitig fand man jedoch, daß diese Veränderungen nach zusätzlicher Behandlung mit Herzglykosiden rückbildungsfähig waren.
Dennoch ist die Ermittlung der kleinsten therapeutischen

Dosis wünschenswert, um das Risiko der Herzdekompensation möglichst gering zu halten.
Nach unseren Untersuchungen mit LB 46 wäre eine wesentliche Dosiserhöhung über 1 mg LB 46 unproduktiv, da sie keine adäquate Zunahme des therapeutischen Effektes, lediglich eine Zunahme der negativ inotropen Wirkung mit sich brächte.
Wir führten keine generelle prophylaktische Digitalisierung durch, sondern beschränkten uns auf Fälle mit latenter oder manifester Herzinsuffizienz. Unter Berücksichtigung dieser Richtlinien konnten wir bei keinem unserer Patienten klinische Zeichen für die Entstehung oder Verstärkung einer Herzinsuffizienz nach der Behandlung mit LB 46 feststellen.

Zur Untersuchung der Wirkung einer Langzeitbehandlung mit LB 46 führten wir bei 16 Patienten Therapieversuche mit Tabletten durch. Dabei kam es in 4 Fällen nach einer Tagesdosis von 25 mg und 3o mg LB 46 zu erheblichen Überleitungsstörungen, die bei einem Patienten mit Sinustachycardie zum totalen AV-Block führten. Dieser Effekt erwies sich als dosisabhängig und bildete sich nach Reduzierung der Dosis zurück.
Bei einer Patientin mit Parasystolie ließ sich unsere Vermutung eines vorliegenden totalen AV-Blocks auf Grund der besonderen Verhältnisse im Schrittmacher-EKG nicht sicher beweisen. Wenn sich in diesem Fall die starke AV-Blockierung in hämodynamischer Hinsicht auch durchaus positiv auswirkte, ist die Gefahr eines medikamentös verursachten totalen AV-Blocks für Patienten ohne künstlichen Schrittmacher nicht von der Hand zu weisen, da man nicht sicher voraussehen kann, wie sich die Kammerautomatie unter allgemeiner Beta-Rezeptorenblockade verhalten wird.
Einzelne Mitteilungen über AV-Blocks leichterer Grade nach Behandlung mit anderen beta-adrenolytischen Substanzen sind aus der Literatur bekannt (15,32). Die Entstehung eines totalen AV-Blocks durch einen Beta-Rezeptorenblocker wurde unseres Wissens bisher noch nicht beobachtet.

Da LB 46 schon in relativ kleinen Dosen einen totalen AV-Block bewirken kann, sollte die individuelle therapeutische Dosis, nach der der gewünschte Effekt eintritt, nur durch klinisch überwachte langsame Dosissteigerung gesucht werden.

Bei einer weiteren Patientin, die im Tachycardie-Anfall erfolgreich mit LB 46 intravenös behandelt werden konnte, trat bei der Dauerbehandlung mit LB 46-Tabletten ein AV-Block II. Grades auf bei gleichzeitig paroxysmalem Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Hier konnte vermutlich die durch Beta-Rezeptorenblockade im AV-Knoten aufgehaltene Impulswelle den Vorhof rückläufig erregen, nachdem die Refraktärzeit des Vorhofs unter der resultierenden Vagotonie abgenommen hatte. In diesem Fall wäre vielleicht schon eine Tagesdosis von 15-2o mg ausreichend gewesen, um das Reizbildungssystem so zu blockieren, daß neue Tachycardie-Anfälle unterblieben.

Bei einem Patienten mit Vorhofflattern kam es nach der Behandlung mit LB 46-Tabletten bei einer leichten Reizleitungsverzögerung gleichzeitig zu normalen Vorhofkontraktionen in regelmäßigen Abständen, also zu einer Beseitigung des Vorhofflatterns.
Die im EKG erkennbare AV-Dissoziation gilt im allgemeinen als Zeichen einer stärkeren Vagotonie, wie sie hier ja auch nach der Ausschaltung sympathischer Impulse durch Beta-Rezeptorenblockade entstehen konnte. Die Stärke der resultierenden Vagotonie müßte entsprechend der vegetativen Reaktionslage des jeweils behandelten Patienten variieren.
In diesem Behandlungsfall könnte man einen insgesamt erhöhten Vagustonus annehmen (worauf auch die festgestellte leichte Bronchospastik hinweisen mag), der vor der Behandlung mit LB 46 durch sympathische Gegenregulation kompensiert war. Nach Ausschaltung der positiv chronotropen Sympathicusimpulse wurde nicht nur eine parasympathische

Schrittmacherhemmung unter die Flatterfrequenz erreicht, sondern noch eine über das Ziel hinausschießende Hemmung des Sinusknotens unter die Frequenz des AV-Knotens.
Vielleicht sollte bei klinischen Behandlungsversuchen mit Beta-Rezeptorenblockern überhaupt mehr an das Wechselspiel zwischen sympathischen und parasympathischen Vektoren gedacht werden, um die Wirkung einer Beta-Rezeptorenblockade besser abschätzen zu können. Ein Patient mit höher gestelltem vegetativem Tonus wird nach Ausschaltung eines Agonisten mit Sicherheit stärker in der Richtung des Antagonisten reagieren als ein Patient mit insgesamt schwacher vegetativer Reaktionslage.
Daß die über eine Pulsfrequenzsenkung hinausgehenden Veränderungen der Herztätigkeit nach der Behandlung mit LB 46 nicht einheitlicher waren, kann auf Grund der vielfältigen Möglichkeiten von unterschiedlichen Ausgangssituationen nicht anders erwartet werden. Neben den verschiedenen vegetativen Reaktionslagen spielen Elektrolytveränderungen, Stoffwechsellage, organische Veränderungen und anderes eine Rolle, so daß durch Beta-Rezeptorenblockade die einzelnen, am Erregungsablauf beteiligten Vorgänge auch unterschiedlich beeinflußt werden.

LB 46 wurde im allgemeinen gut vertragen. Lediglich bei intravenöser Applikation traten vereinzelt subjektive Mißempfindungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schweißausbruch und leichte Übelkeit auf, die zum Teil durch eine plötzlich entstandene Vagotonie und verminderte Herz-Kreislaufaktivität, zum Teil aber auch durch Angst vor der Injektion erklärt werden können.

(E) Zusammenfassung

58 Patienten mit verschiedenen Herzrhythmusstörungen (Sinustachycardie, paroxysmale Tachycardie, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Extrasystolie, Parasystolie) wurden mit intravenösen Injektionen von LB 46, einem neuentwickelten Beta-Rezeptorenblocker, behandelt, dem nach Tierversuchen eine erheblich stärkere beta-adrenolytische Wirkung als Propranolol zugesprochen wird.
Die injizierten Mengen lagen bei o,4 mg, o,6 mg, 1 mg und 2 mg.
16 der vorher durch Injektion behandelten Patienten wurden anschließend mit LB 46-Tabletten per os weiterbehandelt, wobei die Tagesdosen den Veränderungen im EKG entsprechend angepaßt wurden.
Die Ergebnisse der Behandlung sind in Tabelle 1o zusammengefaßt.

Tabelle 1o. Übersicht über unsere Ergebnisse bei intravenöser Verabreichung von LB 46.

Diagnose	Ergebnis
Sinustachycardie (n = 18)	Signifikante Frequenzabnahme. Nicht signifikante, durchschnittl. Abweichung des syst. Blutdrucks um -13,6 mm Hg.
Paroxysmale Tachycardie (n = 9)	Dreimal Unterbrechung des Anfalls, sechsmal kein Therapieerfolg.
Extrasystolie (n = 6)	Keine signifikante Abnahme der Extrasystolen. In zwei Fällen Zunahme der Extrasyst.
Vorhofflimmern (n = 21)	Einmal Sinusrhythmus nach LB 46. In den übrigen Fällen signifikante Abnahme der mittleren Kammerfrequenz.

Fortsetzung von Tabelle 1o.

Diagnose	Ergebnis
Vorhofflattern (n = 2)	In allen Fällen Kammerfrequenzsenkung durch Überleitungsblockierung. (Vorher 2:1-Überleitung, nachher 4:1-Überleitung)
Parasystolie (n = 2)	In beiden Fällen weitgehende Unterdrückung der Parasystolie durch Angleichung der Sinusknotenfrequenz an die Schrittmacherfrequenz.

Als Nebenwirkungen während der intravenösen Behandlung wurden vereinzelt leichtere subjektive Mißempfindungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schweißausbruch und leichte Übelkeit beobachtet.
Eine dosisabhängige Wirkungszunahme wurde bei intravenöser Applikation bis zu 1 mg festgestellt. Weitere Dosiserhöhung bis zu 2 mg führte zu keiner signifikanten Frequenzabweichung vom 1 mg-Wert.
Bei der peroralen Behandlung lag die durchschnittliche Tagesdosis bei 25 mg. In zwei Fällen wurden bei einer Dosis von 3o mg LB 46 per os erhebliche Überleitungsblockierungen bis zum totalen AV-Block beobachtet.
Klinische Symptome einer Herzinsuffizienz-Verschlimmerung konnten nicht festgestellt werden. Allerdings wurde bei latenter oder manifester Herzinsuffizienz gleichzeitig eine Behandlung mit Herzglykosiden durchgeführt.
Dyspnoische Beschwerden traten nicht auf, auch nicht bei Patienten mit Asthma bronchiale oder spastischer Bronchitis.

Wegen der in einigen Fällen beobachteten starken Überleitungsblockierung, die als reversibler, dosisabhängiger Effekt gewertet werden konnte, sollte eine Behandlung mit LB 46 nur in einschleichenden Dosen und unter häufigen EKG-Kontrollen durchgeführt werden, um die günstigste individuelle Tagesdosis zu ermitteln. Eine Dosis von 2o - 25 mg per os

dürfte als Anhaltspunkt für eine therapeutisch günstige und noch gut verträgliche Dosis gelten.
Bei intravenöser Verabreichung genügt in den meisten Fällen 1 mg zur maximalen Frequenzsenkung.
LB 46 zeigte also schon in kleinen Dosen gute beta-adrenolytische Wirkung, ohne dabei ernste negative Nebenwirkungen zu haben.

Das Hauptindikationsgebiet für LB 46 liegt auf Grund unserer Untersuchungen in den Sinustachycardien, den paroxysmalen Tachycardien und dem Vorhofflattern. Aber auch bei Vorhofflimmern mit hoher Kammerfrequenz sind durch den guten frequenzsenkenden Effekt von LB 46 günstige Ergebnisse zu erwarten.
Als antifibrillatorische Substanz zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern oder zur Beseitigung von Extrasystolen erscheint das Präparat nach unseren Untersuchungsergebnissen gegenüber den bisher geltenden Behandlungsmethoden nicht geeignet.

(F) Literaturverzeichnis

1) Ahlquist,R.P. : A study of adrenotropic receptors. Amer.J.Physiol.,153,586-6oo (1948)

2) Amor,H.,Dienstl,F.,Judmaier,G.und Schwinghackl,H. : Über die Beeinflussung von Herzrhythmusstörungen durch d-Propranolol. Dtsch.med.Wschr.,94,2669-2674 (1969)

3) Bender,F. : Isoptin zur Behandlung der tachycarden Form des Vorhofflatterns. Med.Klinik,62,634-636 (1967)

4) Bender,F. : Zum Problem der Dosierung bei der Behandlung von Sinustachycardien mit Beta-Rezeptorenblockern. Med.Welt,19 (N.F.):2481 (1968)

5) Bender,F.,Kojima,H.,Reploh,H.D. und Oelmann,G. : Behandlung tachycarder Rhythmusstörungen des Herzens durch Beta-Rezeptorenblockade des Atrioventrikulargewebes. Med.Welt,17, (N.F.):112o-1123 (1966)

6) Bollinger,A.,Gander,M. und Forster,G. : Pulsfrequenz und Leistungsfähigkeit vor und nach Beta-Rezeptorenblockade durch Propranolol. Schweiz.med.Wschr.,95,1o75-1o79 (1965)

7) Delius,W. : Beobachtungen über die Wirkung eines Beta-Rezeptorenblockers bei vegetativen Herz- und Kreislaufstörungen. Med.Klinik,62,1128-1136 (1967)

8) Die witz,M. und Lange,B.M. : Zur Behandlung tachycarder Rhythmusstörungen mit Verapamil. Med.Klinik,64,1699-17o7 (1969)

9) Epstein,S.E. and Braunwald,E. : Beta-adrenergic receptor blocking drugs.Mechanism of action and clinical applications.
New Engl.J.of Med.,275,1106-1112, 1175-1183 (1966)

1o) Fleckenstein,A.,Döring,H.J. und Kammermeier,H. : Einfluß von ß-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung,Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myocardfaser.
Klin.Wschr.,16,343-351 (1968)

11) Froer,K.-L.,König,E. und Grünberg,G. : Belastungsinsuffizienz des Herzens durch beta-Rezeptoren blockierende Substanzen.
Med.Klinik,64,1663-1668 (1969)

12) Fucella,L.M.,Imhof,P. : Experience with a new Beta-Receptor blocking agent (Trasicor) in the management of cardiac arrhythmias.
Pharm.Clin.,1, 123-13o (1969)

13) Gabor,G. : Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern auf verschiedene Rhythmusstörungen des Herzens.
Münch.med.Wschr.,1o9,195-199 (1967)

14) Gebhardt,W. : Alpha- und Beta-Rezeptoren und deren pharmakologische Beeinflussung.
Med.Klinik,64,822-826 (1969)

15) Gebhardt,W.,Reindell,H.König,K.und Büchner,Ch. : Herz- und Kreislaufdynamik nach medikamentöser Beta-Rezeptorenblockade.
Verhandl.d.dtsch.Gesellschaft f.Kreislaufforschung,31,99-1o7 (1965)

16) Georgopoulos,K.J.,Karapistolis,H. and Tountas,C. : Effects of digitalization and beta-adrenergic blockade on arrhythmias,induced by the direct current defibrillator.
Pharm.Clin.,1, 119-122 (1969)

17) Gersmeyer,E.F. und Spitzbarth,H. : Beta-Rezeptorenblockade in klinischer Pharmakologie und Therapie.
Med.Welt,18,764-78o (1967)

18) Haas,H. : Selektive Sympathikolyse und Myocardfunktion.
Dtsch.med.Wschr.,89,2117-2121 (1964)

19) Haas,H. und Busch,E. : Antiarrhythmische Wirkung von Verapamil und seinen Derivaten im Vergleich zu Propranolol,Pronethalol, Chinidin,Procainamid und Ajmalin.
Arzneim.-Forsch.(Drug-Res.),18,4o1-4o7 (1968)

2o) Hamm,J.,Hunekohl,E. und Schmidt,A. : Wirkung eines adrenergischen Beta-Rezeptorenblockers (Kö592) auf die Atmung.
Klin.Wschr.,48,457-464 (197o)

21) Heinrich,K. : Ionenstoffwechsel des gesunden und des insuffizienten Herzens.
Med.Klinik,64,819-822 (1969)

22) Jeschke,D.,Caesar,K. und Schollmeyer,P. : Akute Behandlung tachycarder Herzrhythmusstörungen mit Verapamil(Isoptin).
Med.Welt,2o, (N.F.): 14-2o (1969)

23) Karges,O. : Beta-Rezeptorenblocker bei Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen.
Med.Klinik,64, 128o-1285 (1969)

24) König,K.,Gebhardt,W.,Ullmann,H.W.und Reindell,H. : Die Veränderungen des Herzvolumens sowie einiger wichtiger spiroergometrischer Parameter nach Beta-Rezeptorenblockade.
Ztschr.f.Kreislaufforschung,57, 415-429 (1968)

25) Krüger,K. : Adrenergische Hemmsubstanzen. Zum Wirkungsmechanismus von Prenylamin, Iproveratril und Beta-Rezeptorenblockern. Münch.med.Wschr., 39, 2227-2229 (1968)

26) Krüger,K. : Beitrag zur Pathogenese und medikamentösen Therapie sympathikohypertoner Herz-Kreislaufstörungen, Therapiewoche, 35, 1413-1419 (1968)

27) Krüger,K. : Zur medikamentösen Behandlung ergotrop-sympathikotoner Herz-Kreislaufstörungen. Med.Klinik, 62, 1313-1316 (1967)

28) Kutscha,W. : Zur Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern in der Herztherapie. Med.Welt, 18 (N.F.): 1639-1647 (1967)

29) Lamprecht,G. und Schmidt-Voigt,J. : Behandlung der Angina pectoris mit einem Beta-Rezeptorenblocker. Med.Klinik, 61, 18-22 (1966)

30) Linko,E., Siitonen,L. und Rousteenoja,R. : H 56/28 (Aptin) ein neuer Beta-Rezeptorenblocker für die Behandlung von Herzarrhythmien. Acta med.Scand., 181, fasc.5, (1967)

31) Lydtin,H. : Die medikamentöse Blockade der adrenergen Beta-Rezeptoren. Dtsch.med.Wschr., 92, 401-405 (1967)

32) Lydtin,H. : Beta-Rezeptorenblocker und Anästhesie. Med.Welt, 20, (N.F.): 1889-1894 (1969)

33) Machtens,E. und Opitz,K. : Die Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern zur Verhütung von Gefahren der Lokalanästhesie. Dtsch.zahnärztl.Ztschr.,22,H.2,III(1967)

34) McNeill,R.S. and Ingram,Ch.G. : Effect of Propranolol on ventilatory function. Amer.J.Cardiol.,18,473-475 (1966)

35) McNeill,R.S. : Effect of a beta-adrenergic blocking agent,Propranolol,on asthmatics. Lancet,1964 II,1101

36) Meesmann,W. : Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der Angina pectoris,der Tachycardien und der hypertonen Regulationsstörungen mit Propranolol (Dociton(R)). Aus D.Haan: Beta-Rezeptorenblockade.Kreislaufbücherei,23,Steinkopff 1967

37) Meesmann,W.,Braasch,W. und Bachmann,G.W. : Die Beeinflussung der Katecholaminwirkung auf die Herzdynamik und den Herzstoffwechsel durch Propranolol (Dociton(R)) im Tierexperiment. Aus D.Haan: Beta-Rezeptorenblockade.Kreislaufbücherei,23,Steinkopff 1967

38) Meier,J.,Lydtin,H. und Zöllner,N. : Über die Wirkung von adrenergen Beta-Rezeptorenblockern auf ventilatorische Funktionen bei obstruktiven Lungenkrankheiten. Dtsch.med.Wschr.,91,145-147 (1966)

39) Müller,C.,Dietzel,W.,Schmitz,W. und Wolter,H. : Die Anwendung der Beta-Rezeptorenblokkade bei operativen Eingriffen am Herzen. Der Anästhesist,16, 4 (1967)

40) Sandler,G.,Clayton,G.A.and Thornicroft,S.G. : Klinische Bewertung von Verapamil bei Angina pectoris.
Brit.med.Journ.,III,224-227 (1968)

41) Schirmeister,J.,Decot,M.Hallauer,W. und Willmann,H. : Beta-Rezeptoren und renale Hämodynamik des Menschen.
Arzneim.-Forsch.(Drug-Res.),16,847-85o (1966)

42) Schmidt,J.R. und Calvin,H.A. : Comparison of the anti-arrhythmic actions of two synthetic compounds,Iproveratril and MJ 1999,with Chinidine and Pronethalol.
Journ.Pharmac.and experim.Therapie, 156, No 2 (1967)

43) Schmidt-Voigt,J. : Angina pectoris-Behandlung mit einem Beta-Rezeptorenblocker.
Fortschr.d.Med.,84, 23-26 (1966)

44) Schmidt-Voigt,J. und Pecher,H. : Langzeitbehandlung mit einem Beta-Rezeptorenblocker.
Fortschr.d.Med.,87,1o41-1o42 (1969)

45) Sealey,P.J. : Effect of intravenous Alprenolol on ventilatory function and blood gas values in established obstructive airways disease.
Pharm.Clin.,2, 79-81 (197o)

46) Shanks,R.G. : Pharmacological studies with Propranolol.
Aus D.Haan:Beta-Rezeptorenblockade.Kreislaufbücherei, 23,Steinkopff 1967

47) Shanks,R.G.,Wood,T.M.,Dornhorst,A.C. and Clark,M.L. : Some pharmacological properties of a new adrenergic beta-antagonist.
Nature, 212, 88-9o (196o)

48) Svedmyr,N.,Malmberg,R. and Häggendal,E. : The hämodynamic effects of Sotalol (MJ 1999) and Propranolol in man.
Pharm.Clin., 2, 82-85 (197o)

49) Taylor,R.R.,Johnston,C.I. and Anthony,D.J. : Reversal of digitalis intoxication by beta-adrenergic blockade with Pronethalol.
New Engl.J.of Med., 271, 877-882 (1964)

5o) Tschirdewahn,B.,Knorpp,K.,Heinrich,F. und Schütterle,G. : Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen und Beta-Rezeptorenblocker.
Dtsch.med.Wschr., 92, 22o4-22o8 (1967)

51) Zaid,G. and Beall,G.N. : Bronchial response to beta-adrenergic blockade.
New Engl.J.of Med.,275, 58o-584 (1966)

Herrn Professor Dr. J. Mann
danke ich an dieser Stelle herzlich
für die Überlassung des Themas
und seine stete freundliche Hilfe
bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 29. Oktober 1941 wurde ich als viertes Kind des Pfarrers Hermann Schwörer und seiner Ehefrau Gerda, geb. Pfaff, in Breitscheid, Kreis Düsseldorf/Mettmann geboren.
Nach vierjährigem Volksschulbesuch in Breitscheid, Burg an der Wupper und Remscheid-Hasten besuchte ich neun Jahre lang das neusprachliche Mädchengymnasium in Remscheid und legte dort 1962 die Reifeprüfung ab.
Mein Medizin-Studium begann ich im Sommersemester 1962 an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen. Dort bestand ich nach zwölf Semestern im Juli 1968 das Medizinische Staatsexamen.
Seit 1964 bin ich verheiratet.
Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich in den Städt. Krankenanstalten in Remscheid.
Seit meiner Approbation am 1.2.197o arbeite ich dort als Assistenzärztin.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten :

Bauer, Birnmeyer, Büchner, Damerow, Demling, Elster, Fießelmann, Fleischmann, Flügel, Frick, Gall, Gräf, Haug, Haustein, Hegemann, Heim, Heinkel, Henning, Hoferichter, Hornstein, Horstmann, Issendorf, Keidel, Korth, Knorr, Leonhardt, May, Michalzik, Mohing, Müller, Neiss, Neuwsen, Ober, Otto, Rügheimer, Scheiffarth, Schmid, Schreck, Schwemmle, Siegel, Stammer, Steinhardt, Strobel, Theissing, Trinker, Valentin, Wegener, Weinig, Weishaar, Wernsdörfer, Wieck, Windorfer, Witte, Wollensak, Zeilhofer.